

# 光动力抗菌纳米制剂研究进展

张昌<sup>1</sup>, 任恩<sup>1</sup>, 庞鑫<sup>2</sup>, 李蕾<sup>1\*</sup>, 刘刚<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> 厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102;

<sup>2</sup> 郑州大学第一附属医院磁共振科, 河南 郑州 450052

**摘要** 新兴的光动力抗菌疗法是无创激发式治疗手段, 主要利用近红外光作为光源, 激活富集在病灶部位的光敏剂并产生活性氧自由基, 最终实现对目标病菌的杀伤作用。相对比与传统的抗生素治疗, 光动力抗菌疗法具有创伤性小, 副作用低, 不易产生耐药性等优点, 在抗菌治疗方面有很大临床应用前景。随着生物材料与纳米医学技术的发展, 小分子光敏剂纳米功能化后其生物兼容性和生物安全性得到优化, 量子产率和病灶部位富集率显著提升, 为其临床应用提供了新思路。本文结合小分子光敏剂纳米化策略方法实例, 综述了纳米技术在光动力抗菌疗法的应用和发展。

**关键词** 光动力抗菌疗法; 纳米光敏剂; 活性氧; 纳米材料

**中图分类号** O43; Q631; R454.2 **文献标识码** A

## Recent Advances of Nanophotosensitizers in Antibacterial Photodynamic Therapy

Zhang Chang<sup>1</sup>, Ren En<sup>1</sup>, Pang Xin<sup>2</sup>, Li Lei<sup>1\*</sup>, Liu Gang<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> *Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China;*

<sup>2</sup> *Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China*

**Abstract** As one kind of non-invasive treatment methods, the antibacterial photodynamic therapy (APDT) depends on the interaction between near-infrared light and a nontoxic photosensitizer concentrated at the lesion site to generate reactive oxygen species (ROS), which are highly cytotoxic in virtually all bacteria. Compared to traditional used antibiotic therapy, the APDT takes advantage of no trauma, fewer side effects and without concerns about resistance, has great clinical application prospects in antimicrobial therapy. With the development of nanotechnology, not only the biocompatibility and biosafety of small-molecule photosensitizers have been optimized, but the targeting ability improved and the quantum yield under illumination significantly increased either. Here in this review, we will summarize the applications and developments of nanophotosensitizers in APDT via varieties modification strategies and mechanisms.

**收稿日期:** 2019年9月18日; **修回日期:** 2019年10月31日; **录用日期:** 年-月-日

**基金项目:** 科技部国家重点研发计划(2017YFA0205201); 国家自然科学基金(81422023, U1705281, U1505221)

**作者简介:** 张昌(1995—), 女, 硕士, 主要从事纳米生物医学方面的研究。

E-mail: changzhang\_1011@163.com

**导师简介:** 刘刚(1979—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事分子影像探针、生物医用高分子、药物/基因传输体系等方面的研究。

E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn (通信联系人)

**Key words** antibacterial photodynamic therapy; nanophotosensitizer; reactive oxygen species; nanomaterial

**OCIS codes** 170.5180; 170.4580; 160.4236

## 1 引言

光动力抗菌疗法 (Antibacterial Photodynamic Therapy, APDT) 作为一种新型的治疗手段, 其原理是富集在细菌感染部位的光敏分子接受最适波长激光照射后, 激活周围环境中的  $O_2$  分子产生活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS), 从而对致病菌造成杀伤<sup>[1]</sup>。ROS 主要通过 2 种机制杀死细菌: (1)破坏细菌细胞壁引起细胞内容物的泄漏或膜转运系统和相关蛋白酶的失活<sup>[2]</sup>; (2) DNA 损伤: ROS 可以不可逆损伤细菌遗传物质 DNA 中的碱基和糖组分, 进而破坏了 DNA 的双链结构, 干扰细菌的正常增殖和生理代谢<sup>[3]</sup>。在抗菌治疗过程中, 细菌无法通过停止摄取光敏剂小分子、上调代谢解毒或加大光敏剂小分子外排来抵抗药物的作用, 因此光动力抗菌治疗相对于传统的抗生素疗法不易产生耐药性。并且在光动力抗菌治疗过程中, 光源仅仅暴露于机体的细菌感染部位来产生抗菌治疗效果, 不会对机体正常菌群系统产生影响, 极大提高了治疗的安全性<sup>[4]</sup>。因此光动力抗菌疗法对治疗细菌感染具有很大的临床转化潜能。

在光动力抗菌治疗中, 光敏剂分子和光源是影响光动力抗菌作用效率的主要因素<sup>[5]</sup>。理想的光敏剂应具有以下特性: 高光毒性, 低暗毒性, 高量子产率, 且能优先结合机体感染部位的细菌, 并可在细菌内累积或锚定于细菌表面等。但是目前常用的光敏剂大都具有一定暗毒性, 且稳定性低, 细菌靶向效率差, 在机体内易发生聚集导致光敏活性丧失, 这些因素极大限制了光动力治疗的实际应用<sup>[6]</sup>。

随着生物纳米技术的发展, 基于光敏剂分子合成的纳米药物有望解决当前光敏剂存在的诸多问题。纳米化后的光敏剂小分子不仅能够增加光敏剂的生物相容性和安全性, 延长在动物体内的半衰期, 而且由于炎症部位的高通透性和滞留效应 (Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR) 赋予纳米粒子被动靶向的能力<sup>[7]</sup>, 纳米化后的光敏剂能有效富集于细菌感染部位, 改善光敏剂分子的组织分布, 提高病灶部位的药物摄取, 一方面增强局部抗菌疗效, 又避免了治疗对正常组织可能造成的毒副作用<sup>[8]</sup>。

目前光敏剂纳米化修饰制备方法主要有两种: 第一种是通过将疏水性的光敏剂分子连接亲水性基团而促进光敏剂小分子自组装形成一定尺寸 (1-200 nm) 的纳米粒光敏剂; 第二种是借用脂质体、胶束、金纳米粒子等化学合成纳米载体传递光敏剂分子, 实现光敏剂药物高效递送。在本文中, 我们将结合新近研究成果, 根据光敏剂小分子纳米化方法分别阐述光动力纳米制剂的研究进展。

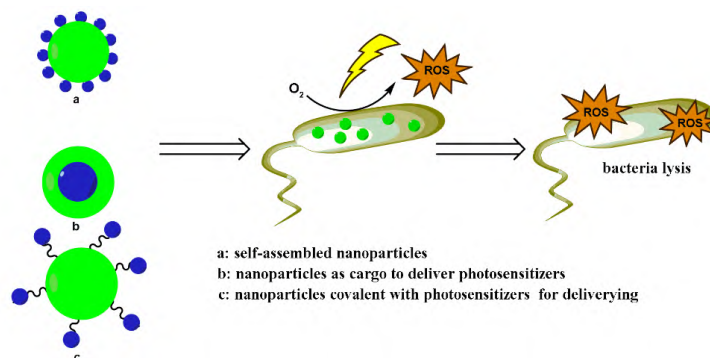


图 1 纳米粒子的抗菌光动力疗法示意图

Fig. 1 Schematic illustration of APDT of nanoparticles

## 2 基于光敏剂小分子的改性自组装制备纳米颗粒用于抗菌治疗

### 2.1 纳米粒光敏剂

传统的光敏剂量子产率较低，激光激发后 ROS 产率不高，并且难以靶向特定的疾病区域<sup>[9]</sup>。酞菁锌是常见的二代光敏剂，在 24 小时内易被体内代谢清除，将酞菁锌引入胺基（PcA），不但可以增强光敏剂的亲水性，还能使其表面电势呈正电，进而实现靶向带负电的细胞膜结构<sup>[10]</sup>。研究显示，修饰后的纳米酞菁锌（NanoPcA）在水溶液中自组装形成稳定的纳米点，粒径在 30~150 nm 范围内，这种变化随着 PcA 浓度的改变而发生。当 PcA 浓度为 20  $\mu\text{M}$ ，粒径约为 50 nm，同时透射电镜结果显示该纳米点呈现规则的球形结构，并且避光保存一周后，纳米粒子的粒径未发生较大的改变，在水相中具有良好的稳定性。体外抗菌结果显示，NanoPcA 在激光照射下可高效的生成超氧根阴离子，是对照组亚甲基蓝的 2.9 倍，并在 655 nm ( $0.4 \text{ W}/\text{cm}^2$ ) 激光照射 10 分钟后，NanoPcA (10 nM, 50 nM) 可以有效的抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）和超广谱  $\beta$  内酰胺酶大肠杆菌（Extended spectrum beta lactamase *Escherichia coli*, ESBL *E.coli*）的生长。这种设计改进了传统光敏剂的缺陷，为设计新型纳米光敏剂提供了方向。此外，白峰课题组<sup>[11]</sup>利用四吡啶基锌卟啉合成了可控自组装的卟啉纳米光敏剂（ZnTPyP），中心配位金属离子锌可实现对一氧化氮分子的可控吸附，形成了 ZnTPyP @NO 纳米粒子。在太阳光照射下，自组装纳米结构受激发能够释放 NO，与卟啉纳米粒子光动力作用所产生的单线态氧反应生成具有高效抗菌活性的超氧自由基。在体外抗菌实验中，ZnTPyP 和 ZnTPyP @NO 对金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*）均有抑制效果，ZnTPyP 消除所有的 *S. aureus* 需要光照 120 分钟，但 ZnTPyP @NO 消除 100% 细菌只需要 30 分钟，NO 极大增强纳米粒子的抗菌效果。

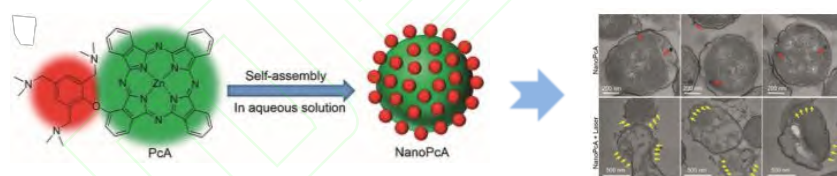


图 2 纳米酞菁锌自组装形成示意图<sup>[10]</sup>

Fig. 2 Schematic illustration of its nanostructured phthalocyanine self-assembly<sup>[10]</sup>

### 2.2 无机纳米粒子光敏剂

一些无机纳米粒子如二氧化钛纳米粒子本身也具有光敏特性，在电磁光谱的区域具有大小合适的消光系数，因此能吸收电磁波谱的紫外光并形成一种激发态，随之导致光化学级联反应从而生成活性氧物种<sup>[12]</sup>。二氧化钛纳米粒子因具有强光学吸收、低成本、高化学稳定性等特点，已被广泛应用于抗菌和抗肿瘤研究领域<sup>[13, 14]</sup>。Kim 等人<sup>[15]</sup>构建了二氧化钛光催化氧化反应平台用于高效地灭活液体环境下的病原菌，进而完成水的消毒。研究显示，采用紫外光 (254 nm,  $16 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ) 照射石英管上的二氧化钛涂层，可减少  $10^6 \text{ CFU}/\text{mL}$  大肠杆菌（*Escherichia coli*, *E. coli*），李斯特菌（*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*）和沙门氏菌（*Salmonella typhimurium*, *S. typhimurium*）。但由于二氧化钛纳米粒子带隙宽度较大，

对紫外光响应较高，而对可见光响应较低<sup>[16]</sup>，极大的限制了它的应用范围，因此许多研究都致力于在二氧化钛纳米粒子中掺杂入其他元素，将其吸收光谱转移到可见光谱区域，提高光催化作用。例如，将氟和铜掺杂入二氧化钛涂层，在可见光（1000 lux）照射下可以使得 *S. aureus* 下降 4.2 log<sub>10</sub>。另有研究在二氧化钛纳米粒子掺入 2%金属铜离子（Cu-TiO<sub>2</sub>），加强了在可见光照射下纳米粒子的抗菌性能。结果与已被报道的 TiO<sub>2</sub>-Ni-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和 Ag-TiO<sub>2</sub> 纳米粒子杀菌效果相比，Cu-TiO<sub>2</sub> 在光照初始阶段明显抑制了 *E.coli* 的生长，其抗菌机制是基于铜离子自身的杀菌能力及二氧化钛纳米粒子光动力效应<sup>[17, 18]</sup>。近年来，随着光动力治疗以及纳米技术的发展，开发更多高效的纳米光敏剂应用于杀菌领域已成为研究热点（见表 1）。

表 1 常见无机纳米粒子光敏剂  
Table1 Common inorganic nano-photosensitizers

Photosensitizers	APDT parameters	The activity of microbe	Reference
Nitrogen-doped graphene quantum dots	0.1 W/cm <sup>2</sup>	<i>E. coli</i> was eliminated nearly 100% after 3 min laser irradiation exposure.	[19]
	670 nm		
Fullerene monoadducts	White light:	When excited by UVA light or white light ,	[20]
	150 mW/cm <sup>2</sup> ;	fullerene monoadducts can kill three different	
	UV light:	classes of pathogenic microbial cells, such as	
Black phosphorus nanosheets	30 mW/cm <sup>2</sup>	MRSA, <i>E.coli</i> , and fungal yeast <i>C. albicans</i> .	[21]
	A xenon lamp:	Black phosphorus nanosheets can kill 98.90% and	
	200 W, 1 m high	99.51% <i>E.coli</i> Within 10 min.	
Chitosan-assisted MoS <sub>2</sub> nanosheets as coating in titanium implants	660 nm, 0.5 W/cm <sup>2</sup>	When irradiated by only 660 nm visible light for 10 min, the nanosheets exhibit antibacterial efficacy of 91.58% and 92.52% against <i>E.coli</i> and <i>S.aureus</i> , respectively.	[22]

### 3 多功能纳米载体用于光敏剂的递送

大部分的光敏剂高度疏水，在体内复杂的生理条件下难以准确的靶向病灶部位并极易失效，这些原因极大的限制了光动力治疗效果。利用纳米颗粒载药系统递送光敏剂具有多种优势，例如，纳米载体可保护光敏剂免受体内酶的降解作用，对光敏剂进行可控释放，保持靶向位点药物浓度的恒定和均匀分布，提高光敏剂的生物相容性和光稳定性，进而广泛应用于抗癌及抗菌研究领域。

#### 3.1 金纳米粒子（AuNPs）



金纳米粒子是粒径在 2-100 nm 之间的缔合胶体，具有独特的光学特性，包括表面等离子体共振吸收特性以及荧光成像特性<sup>[23]</sup>。由于金纳米粒子在近红外区有很强的光吸收，且具有很高的光热转换效率，已广泛应用于光热联合光动力疗法进行抗肿瘤治疗。研究表明聚乙二醇化金纳米粒子可用于递送疏水性抗生素、抗体、抗肿瘤化疗药物以及光敏剂，其作用方式是通过耦联策略将光敏剂共价连接在纳米粒子表面，提高了生理条件下药物递送的稳定性<sup>[24]</sup>。Wilson 等人<sup>[25]</sup>制备了纳米金-甲苯胺蓝复合物，纳米金能增强甲苯胺蓝的光转换效率，在白光下照射 10 min 后，能明显灭活 *S. aureus*。另有研究<sup>[26]</sup>也证明了纳米金-亚甲基蓝复合物 (GNP-MB) 具有优越的光动力抑菌效果。GNP-MB (20 µg/ml, MB) 和 MB (20 µg/ml) 与白色念珠菌 (*Candida albicans*, *C. albicans*) 共孵育 24 小时后，用结晶紫染色法和四唑盐还原比色法 (XTT) 定量生物膜，GNP-MB 对生物膜的抑制率分别高达 82.2% 和 95.4%，而单独 MB 的生物膜抑制率为 63.2% 和 81.9%。纳米金独特的化学和物理学性质，使其能够作为良好的载体应用于光敏剂药物递送和光动力治疗。

### 3.2 银纳米粒子 (AgNPs)

银纳米粒子是一种广谱抗菌剂，它主要的抗菌机制是通过银纳米粒释放的  $\text{Ag}^+$  与细胞壁上的硫原子和磷原子高效结合进而破坏细胞壁结构<sup>[27]</sup>。除此之外，AgNPs 具有高导热性、高导电性、化学稳定性、催化活性、表面增强拉曼散射和非线性光学行为等特性。基于这些特性，银纳米粒子可以用于递送光敏剂，增加光敏剂的稳定性，提高药物转运效率，改善光动力的治疗效果，同时结合银离子的杀菌作用进一步灭活致病菌<sup>[28, 29]</sup>。Lama 等人<sup>[30]</sup>将变异链球菌 (*Streptococcus mutans*, *S. mutans*) 与纳米银-甲苯胺蓝共孵育，在激光 (630 nm, 9.3 J/cm<sup>2</sup>) 下照光 70 s 后发现细菌活性显著下降。此外，该纳米银-甲苯胺蓝复合物还能通过抑制生物膜的形成，介导细菌组分泄露以实现有效的杀菌作用。Xie 等人<sup>[31]</sup>将无机抗菌纳米银均匀分散在氧化石墨烯纳米片上，并涂覆上胶原以提高复合材料的生物相容性。同时将纳米复合物接枝在聚多巴胺改性的钛板上，形成纳米抗菌涂层可应用于治疗表层细菌感染。研究表明该纳米复合涂层在 660 nm 可见光照射下产生 ROS，并与释放的  $\text{Ag}^+$  协同发挥抗菌作用。在体内实验中，作者构建特异性无致病菌 Wistar 雄性小鼠皮下感染模型，在感染部位覆盖抗菌涂层，光照 20 min 后对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑制率分别可达到 96.3% 和 99.4%，而单独的钛涂层与未光照组均无明显的抑菌效果。这种基于石墨烯修饰无机抗菌纳米粒子的生物材料能够实现快速高效的杀菌。在实际应用中可进行简易原位消毒，同时也具备长期预防细菌感染的潜能，有望在无菌医疗设备应用中实现转化。

### 3.3 上转化纳米粒子 (UCNPs)

上转化纳米粒子是一种掺杂镧系元素的纳米晶体，它在近红外光的激发下能够发射高能光子并广泛应用于生物医药研究领域。上转化纳米粒子具有较大的比表面积，可实现光敏剂的高效负载，更重要的是，上转化纳米粒子可以吸收近红外光并将其转化为能够激发光敏剂产生单线态氧的可见光，使光动力治疗能够应用在较深层组织，为解决光动力抗菌治疗中光源的穿透深度问题提供了新的解决方案<sup>[32]</sup>。研究表明部分光敏剂只能吸收波长较短的光，例如姜黄素的主要吸收在 405-435 nm 范围内，因此在体内的深层组织中无法产生光动力作用。姜黄素可通过分子间相互作用结合上转换纳米粒，同时利用上转化纳米粒子的性质将近红外光转化为姜黄素的激发波长。在 MRSA 感染的肺炎昆明小鼠模型中，尾静脉注射平均粒径为 179.5 nm 的复合纳米粒子后，采用近红外光 (980 nm, 0.5 W/cm<sup>2</sup>) 照射小鼠肺部 30 min，能够显著的减少模型鼠肺部的细菌数量<sup>[33]</sup>。此外，Li 等人<sup>[34]</sup>构建了一种核-壳 UCNPs 结构，将壳聚糖覆盖在 UCNPs 上，用于装载酞菁锌光敏剂<sup>[35]</sup>，形成具有更高荧光转化效率

的纳米粒子。在由 MRSA 感染的 ICR/Swiss (CD1) 小鼠皮肤脓肿模型的治疗中, 给药 (25mg/kg) 完成后将模型小鼠 (n=6) 的感染部位暴露在 980 nm (0.4 W/cm<sup>2</sup>) 激光下照射 15 min, 与对照组相比, 治疗 12 天后的小鼠皮肤糜烂程度和脓肿体积显著缩小。上述研究证明上转化纳米粒在光动力抗菌治疗中具有非常广阔的应用前景。

### 3.4 四氧化三铁纳米粒子 (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs)

近年来, 随着磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、计算机断层扫描成像 (Computed Tomography, CT) 和超声成像 (Ultrasonic, US) 技术的逐渐完善成熟, 这些影像技术目前已成为临床上重要的疾病诊断手段<sup>[36]</sup>。合成纳米材料作为分子影像探针, 通过诊疗一体化进行疾病的早期诊断及疗效监控, 对实现精准医疗存在巨大意义。Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子是常见的超顺磁性造影剂, 具有较高的灵敏度及弛豫率, 广泛应用在临床诊断中。将 MRI 造影剂与光敏剂结合, 在一定波长的光作用下, 可对病灶部位进行光动力治疗, 从而实现对疾病的实时监测和原位治疗。Wang 等<sup>[37]</sup>构建了由 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 二氢卟吩 e6 以及细菌可特异性识别的寡核苷酸适配体组成的纳米复合物进行早期脓毒症诊断。该纳米复合物实现了对血液细菌种类的检测及磁性富集, 缩短了细菌诊断周期, 提高了检测灵敏度, 并且在激光激发 (660 nm, 0.8 W/cm<sup>2</sup>) 下可进行体外血液消毒。此外, 将 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 与光敏剂连接, 并在表面修饰具有靶向效应的小分子物质, 使纳米粒子具备磁靶向能力, 利用 MRI 监测富集于病灶部位的纳米粒子, 在富集高峰时间点处给予光照刺激, 光敏剂产生 ROS 发挥显著的抗癌作用<sup>[38, 39]</sup>。Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 光敏剂纳米复合体系所显示的独特诊疗一体化功能, 也有望成为抗癌及抗菌领域的研究重点。

### 3.5 金属有机框架纳米粒子 (MOFs NPs)

MOFs 是一种新型结晶多孔的有机-无机杂化材料, 由有机配体和金属离子或团簇通过配位键自组装形成。MOFs 具有许多优异的性能, 例如, 可控的孔径大小、高孔隙度、较大比表面积、丰富的金属活性位点、良好的生物相容性等<sup>[40]</sup>, 在纳米药物递送平台应用中具有广阔的前景。近年来, 随着光动力治疗的兴起, MOFs 成为了优良的光敏剂药物递送载体, 可以很好的提高光敏剂在体内的稳定性, 并实现光敏剂药物分子在病灶部位的富集及可控释放, 优化治疗效果。Ma 等<sup>[41]</sup>以光敏剂为桥基配体构建 MOFs NPs 光敏剂, MOFs 光敏剂在结肠腺癌微环境中可被硫化氢 (H<sub>2</sub>S) 激活, 实现光敏剂配体的可控释放, 从而更好的进行光动力治疗。此外, 另有文献报道<sup>[42]</sup>, MOFs 还可作为代谢标记物 (3-叠氮基-D-丙氨酸) 的载体, 细菌感染部位免疫细胞会分泌大量的过氧化氢, MOFs 在较高浓度的过氧化氢条件下可被催化分解, 释放出代谢标记物从而被细菌摄取, 使叠氮基表达在细菌细胞膜上。文中利用二苯并环辛炔改性光敏剂, 通过静脉注射后, 改性的光敏剂能够在细菌周围显著富集。随后, 二苯并环辛炔与叠氮基可通过生物正交反应实现选择性标记, 同时通过光动力作用进行原位精准治疗。

### 3.6 脂质体 (Liposomes)

脂质体是目前研究应用最广泛的纳米递药系统, 由磷脂和胆固醇自组装形成的脂双层纳米囊泡, 能够装载脂溶性和水溶性的药物<sup>[43]</sup>。脂质体载体可以很好改善药物在水相的分散性, 可对药物释放进行精确控制, 同时延长药物分子在体内的半衰期。此外, 脂质体具有良好的生物相容性, 对机体正常组织毒副作用较小, 从而改善药物的应用局限<sup>[44]</sup>。将光敏剂装载入脂质体后再通过光催化光敏剂可以产生活性氧从而高效地灭活细菌, 例如将二氢卟吩包

封在脂质体内部，在激光照射 10 min 后，细菌存活率显著降低<sup>[45]</sup>。同时，为了充分应用脂质体良好的生物相容性，并进一步提高细菌靶向性，可对纳米脂质体的合成配方进行改进以及表面合理化修饰。新近研究显示，二硬脂酰磷脂酰甘油（DSPG）可被细菌过分泌的磷脂酶 A2（PLA2）降解。Pang 等人<sup>[46]</sup>利用 DSPG 合成纳米脂质体用于包载声敏剂紫红素 18（P18），并在脂质体上修饰细菌特异性靶标麦芽六糖。该纳米脂质体系统（MLP18）不仅可靶向细菌感染部位，还实现药物有效释放，在治疗细菌感染性疾病方面有很好的应用前景。

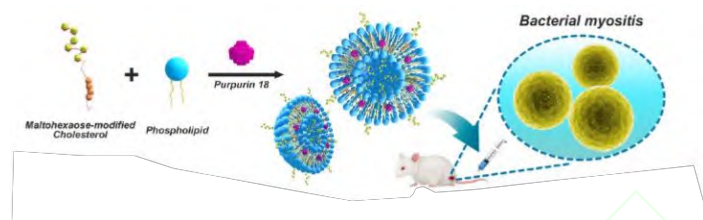


图 3 纳米脂质体系统用于抗菌治疗示意图<sup>[46]</sup>

Fig. 3 Schematic illustration of nanoliposome system for antibacterial treatment<sup>[46]</sup>

### 3.7 胶束 (Micelles)

胶束是一种具有疏水性内核和亲水性外壳的自组装纳米胶体粒子，其用于包载递送药物能够改善药物的溶解性，阻止其在水相中形成聚集物，进一步提高药物生物利用率，减少毒副作用的产生，同时有利于药物透过天然的生理屏障，改善药物的体内分布<sup>[47]</sup>。研究表明光敏剂血卟啉经胶束负载后其光敏作用不受影响，在 0.25  $\mu\text{M}$  血卟啉浓度下进行光照 (636 nm, 50 J/cm<sup>2</sup>) 能使 MRSA 降低 4-5 log<sub>10</sub><sup>[48]</sup>。另外，Bruno 等<sup>[49]</sup>制备了三嵌段共聚物聚合物胶束 (P-123)，P-123 包封光敏剂氯铝酞菁可防止光敏剂聚集，并在光动力作用下产生 ROS 破坏细菌结构，从而有效的杀死细菌，在治疗耐药性细菌感染方向有较好的发展空间。

### 3.8 介孔氧化硅纳米粒子 (SiNPs)

SiNPs 具有很好的化学惰性和吸附性，并且二氧化硅基质孔隙率不易溶胀，稳定性好。此外，在制备 SiNPs 过程中，SiNPs 的粒径、形状、孔隙率及单体分散性均能可控调节<sup>[50]</sup>。近年来大量研究探索 SiNPs 的光动力作用，将特异性疾病靶标分子修饰在 SiNPs 表面后有利于药物靶向递送，实现病变部位的精准治疗<sup>[51]</sup>。将光敏剂装载入 SiNPs 内，利用介孔结构内的光敏剂产生的 ROS 易被释放的特点，应用于光动力抗菌上也具有良好的前景。研究发现，若直接将光敏剂二氢卟酚直接装载入 SiNPs，会引起二氢卟酚在 SiNPs 上聚集以诱导激发态猝灭，使纳米系统荧光猝灭以及抑制单线态氧的生成。利用聚合电解质涂层的 SiNPs 共价结合二氢卟酚光敏剂，能有效的避免二氢卟酚团聚，在光治疗处理下高效破坏细菌细胞壁结构以清除 *E. coli* 和 MRSA<sup>[52]</sup>。

## 4 结 论

光动力抗菌疗法是一种新型的无创性的抗菌手段，在治疗细菌感染引起的疾病具有潜在的优势<sup>[53-55]</sup>。将光敏剂纳米化，有利于增加光敏剂的溶解度，改善光敏剂的生物分布和病灶区域富集，从而进一步提高其光治疗效率。目前，光动力抗菌疗法常见用于水的消毒，在治疗细菌感染性疾病上仍处于起步探索阶段。与传统的抗生素化疗相比，光动力抗菌疗法具有较

低系统毒性、克服耐药性等优势。但是由于生物体内复杂的生命系统，纳米递送系统在体内的代谢利用易受生理条件的影响，因此亟待更多的基础研究对光敏剂纳米制剂的安全性、高效性进行系统性验证。如针对感染微环境缺氧、弱酸等主要特征，发展具有微环境智能响应及诊疗一体化性能的光敏剂纳米制剂，不仅能够增强对细菌感染的诊疗效果，更为有效缓解细菌耐药性问题提供新思路，在不远的将来为人类带来巨大的社会和经济价值。

## 参考文献

- [1] Liu Y, Qin R, Zaat S A J, *et al.* Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections [J]. *Journal of Clinical and Translational Research*, 2015, 1(3):140-167.
- [2] Kashef N, Huang Y Y, Hamblin M R. Advances in antimicrobial photodynamic inactivation at the nanoscale [J]. *Nanophotonics*, 2017, 6(5):853-879.
- [3] Hamblin M R, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2004, 3(5):436-450.
- [4] Munita J M, Arias C A. Mechanisms of Antibiotic Resistance [J]. *Microbiology Spectrum*, 2016, 4(2).
- [5] Shi X, Zhang C Y, Gao J, *et al.* Recent advances in photodynamic therapy for cancer and infectious diseases [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2019, 11(5):e1560.
- [6] Sibani S A, McCarron P A, Woolfson A D, *et al.* Photosensitizer delivery for photodynamic therapy. Part 2: systemic carrier platforms [J]. *Expert opinion on drug delivery*, 2008, 5(11):1241-1254.
- [7] Benoit D S, Koo H. Targeted, triggered drug delivery to tumor and biofilm microenvironments [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(8):873-879.
- [8] Mokwena M G, Kruger C A, Ivan M T, *et al.* A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 22:147-154.
- [9] Spesia M B, Durantini E N. Photodynamic inactivation mechanism of *Streptococcus mitis* sensitized by zinc(II) 2,9,16,23-tetrakis[2-(N,N,N-trimethylamino)ethoxy]phthalocyanine [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 125:179-187.
- [10] Li X S, Lee D Y, Huang J D, *et al.* Phthalocyanine-Assembled Nanodots as Photosensitizers for Highly Efficient Type I Photoreactions in Photodynamic Therapy [J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2018, 57(31):9885-9890.
- [11] Wang D, Niu L J, Qiao Z Y, *et al.* Synthesis of Self-Assembled Porphyrin Nanoparticle Photosensitizers [J]. *Acs Nano*, 2018, 12(4):3796-3803.
- [12] Sun J, Kormakov S, Liu Y, *et al.* Recent Progress in Metal-Based Nanoparticles Mediated Photodynamic Therapy [J]. *Molecules*, 2018, 23(7).
- [13] Wang D S, Duan Y D, Luo Q Z, *et al.* Novel preparation method for a new visible light photocatalyst: mesoporous TiO<sub>2</sub> supported Ag/AgBr [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(11):4847-4854.
- [14] Lipovsky A, Gedanken A, Nitzan Y, *et al.* Enhanced Inactivation of Bacteria by Metal-Oxide Nanoparticles Combined With Visible Light Irradiation [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011, 43(3):236-240.



- [15] Kim S, Ghafoor K, Lee J, *et al.* Bacterial inactivation in water, DNA strand breaking, and membrane damage induced by ultraviolet-assisted titanium dioxide photocatalysis [J]. *Water Research*, 2013, 47(13):4403-4411.
- [16] Sun Guangyu, Fu Qiuwei, Guo Wenbo, *et al.* Photodynamic Inactivation of HL60 Cells in vitro with Folic Acid-Modified CdSe-TiO<sub>2</sub>[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(4): 0407004.  
孙广宇, 符秋伟, 郭文博, 等. 叶酸修饰的 CdSe-TiO<sub>2</sub> 对 HL60 细胞的光动力灭活作用 [J]. *中国激光*, 2018, 45(4):0407004.
- [17] Leyland N S, Podporska-Carroll J, Browne J, *et al.* Highly Efficient F, Cu doped TiO<sub>2</sub> anti-bacterial visible light active photocatalytic coatings to combat hospital-acquired infections [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6.
- [18] Karunakaran C, Abiramasundari G, Gomathisankar P, *et al.* Cu-doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles for photocatalytic disinfection of bacteria under visible light [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, 352(1):68-74.
- [19] Kuo W-S, Chen H-H, Chen S-Y, *et al.* Graphene quantum dots with nitrogen-doped content dependence for highly efficient dual-modality photodynamic antimicrobial therapy and bioimaging [J]. *Biomaterials*, 2017, 120:185-194.
- [20] Yin R, Wang M, Huang Y Y, *et al.* Antimicrobial photodynamic inactivation with decacationic functionalized fullerenes: oxygen-independent photokilling in presence of azide and new mechanistic insights [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 79:14-27.
- [21] Mao C, Xiang Y, Liu X, *et al.* Repeatable Photodynamic Therapy with Triggered Signaling Pathways of Fibroblast Cell Proliferation and Differentiation To Promote Bacteria-Accompanied Wound Healing [J]. *Acs Nano*, 2018, 12(2):1747-1759.
- [22] Feng Z Z, Liu X M, Tan L, *et al.* Electrophoretic Deposited Stable Chitosan@MoS<sub>2</sub> Coating with Rapid In Situ Bacteria-Killing Ability under Dual-Light Irradiation [J]. *Small*, 2018, 14(21).
- [23] Cheng Y, Samia A C, Meyers J D, *et al.* Highly efficient drug delivery with gold nanoparticle vectors for in vivo photodynamic therapy of cancer [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(32):10643-10647.
- [24] Huang W C, Tsai P J, Chen Y C. Functional gold nanoparticles as photothermal agents for selective-killing of pathogenic bacteria [J]. *Nanomedicine*, 2007, 2(6):777-787.
- [25] Narband N, Tubby S, Parkin I P, *et al.* Gold Nanoparticles Enhance the Toluidine Blue-Induced Lethal Photosensitisation of *Staphylococcus aureus* [J]. *Current Nanoscience*, 2008, 4(4):409-414.
- [26] Khan S, Alam F, Azam A, *et al.* Gold nanoparticles enhance methylene blue-induced photodynamic therapy: a novel therapeutic approach to inhibit *Candida albicans* biofilm [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012, 7:3245-3257.
- [27] Vimbel G V, Ngo S M, Frazee C, *et al.* Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12:3941-3965.
- [28] Tran Q H, Nguyen V Q, Le A T. Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives [J]. *Advances in Natural Sciences-Nanoscience and Nanotechnology*, 2013, 4(3).
- [29] Li W-T. Nanotechnology-Based Strategies to Enhance the Efficacy of Photodynamic Therapy for Cancers [J]. *Current Drug Metabolism*, 2009, 10(8):851-860.
- [30] Misba L, Kulshrestha S, Khan A U. Antibiofilm action of a toluidine blue O-silver nanoparticle conjugate on *Streptococcus mutans*: a mechanism of type I photodynamic therapy [J].

Biofouling, 2016, 32(3):313-328.

[31] Xie X Z, Mao C Y, Liu X M, *et al.* Synergistic Bacteria Killing through Photodynamic and Physical Actions of Graphene Oxide/Ag/Collagen Coating [J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(31):26417-26428.

[32] Wang C, Cheng L, Liu Z. Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy and Other Cancer Therapeutics [J]. *Theranostics*, 2013, 3(5):317-330.

[33] Ye Y, Li Y, Fang F. Upconversion nanoparticles conjugated with curcumin as a photosensitizer to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in lung under near infrared light [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9:5157-5165.

[34] Li S, Cui S, Yin D, *et al.* Dual antibacterial activities of a chitosan-modified upconversion photodynamic therapy system against drug-resistant bacteria in deep tissue [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(11):3912-3924.

[35] Yang Man, Xing Liyun, Gao Weidong, *et al.* Dose-Effect Relationship of ZnPc-PDT on Tumor Cells In Vitro[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(3): 0307001.

杨曼, 邢力允, 高卫栋, 等. 锌酞菁体外光动力学疗法体外抗肿瘤细胞量效关系[J]. *中国激光*, 2017, 44(3): 0307001.

[36] Zeng L Y, Ren W Z, Xiang L C, *et al.* Multifunctional Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-TiO<sub>2</sub> nanocomposites for magnetic resonance imaging and potential photodynamic therapy [J]. *Nanoscale*, 2013, 5(5):2107-2113.

[37] Wang J, Wu H, Yang Y, *et al.* Bacterial species-identifiable magnetic nanosystems for early sepsis diagnosis and extracorporeal photodynamic blood disinfection [J]. *Nanoscale*, 2017, 10(1):132-141.

[38] Yin T, Huang P, Gao G, *et al.* Superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PEG2K-FA@Ce6 Nanoprobes for in Vivo Dual-mode Imaging and Targeted Photodynamic Therapy [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:36187.

[39] Yu Q, Sun J, Zhu X, *et al.* Mesoporous titanium dioxide nanocarrier with magnetic-targeting and high loading efficiency for dual-modal imaging and photodynamic therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(30):6081-6096.

[40] Simon-Yarza T, Gimenez-Marques M, Mrimi R, *et al.* A Smart Metal-Organic Framework Nanomaterial for Lung Targeting [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(49):15565-15569.

[41] Ma Y, Li X, Li A, *et al.* H<sub>2</sub>S-Activable MOF Nanoparticle Photosensitizer for Effective Photodynamic Therapy against Cancer with Controllable Singlet-Oxygen Release [J]. *Angewandte Chemie. International Ed. in English*, 2017, 56(44):13752-13756.

[42] Mao D, Hu F, Kenry, *et al.* Metal-Organic-Framework-Assisted In Vivo Bacterial Metabolic Labeling and Precise Antibacterial Therapy [J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(18):e1706831.

[43] Weijer R, Broekgaarden M, Kos M, *et al.* Enhancing photodynamic therapy of refractory solid cancers: Combining second-generation photosensitizers with multi-targeted liposomal delivery [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology C-Photochemistry Reviews*, 2015, 23:103-131.

[44] Sadasivam M, Avci P, Gupta G K, *et al.* Self-assembled liposomal nanoparticles in photodynamic therapy [J]. *European Journal of Nanomedicine*, 2013, 5(3).

[45] Ferro S, Ricchelli F, Mancini G, *et al.* Inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by liposome-delivered photosensitising agents [J]. *Journal of Photochemistry and*

Photobiology B: Biology, 2006, 83(2):98-104.

- [46] Pang X, Xiao Q, Cheng Y, *et al.* Bacteria-Responsive Nanoliposomes as Smart Sonotheranostics for Multidrug Resistant Bacterial Infections [J]. *Acs Nano*, 2019, 13(2):2427-2438.
- [47] Rijcken C J, Hofman J W, van Zeeland F, *et al.* Photosensitiser-loaded biodegradable polymeric micelles: preparation, characterisation and in vitro PDT efficacy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2007, 124(3):144-153.
- [48] Tsai T, Yang Y T, Wang T H, *et al.* Improved photodynamic inactivation of gram-positive bacteria using hematoporphyrin encapsulated in liposomes and micelles [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009, 41(4):316-322.
- [49] Vilsinski B H, Gerola A P, Enumo J A, *et al.* Formulation of Aluminum Chloride Phthalocyanine in Pluronic™ P-123 and F-127 Block Copolymer Micelles: Photophysical properties and Photodynamic Inactivation of Microorganisms [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2015, 91(3):518-525.
- [50] Wang S, Gao R, Zhou F, *et al.* Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2004, 14(4).
- [51] Couleaud P, Morosini V, Frochot C, *et al.* Silica-based nanoparticles for photodynamic therapy applications [J]. *Nanoscale*, 2010, 2(7):1083-1095.
- [52] Zhao Z W, Yan R, Wang J H, *et al.* A bacteria-activated photodynamic nanosystem based on polyelectrolyte-coated silica nanoparticles [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(19):3572-3579.
- [53] Pala R, Zeng Y, Pattnaik S, *et al.* Functionalized Silver Nanoparticles for Sensing, Molecular Imaging and Therapeutic Applications [J]. *Current Nanomedicine*, 2019, 8(3):234-250.
- [54] Wang J, Wang A Z, Lv P, *et al.* Advancing the Pharmaceutical Potential of Bioinorganic Hybrid Lipid-Based Assemblies [J]. *Advanced Science*, 2018, 5(9):1800564.
- [55] Pang X, Liu X, Cheng Y, *et al.* Sono-Immunotherapeutic Nanocapturer to Combat Multidrug-Resistant Bacterial Infections [J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(35):e1902530.

网络首发:

**标题:** 光动力抗菌纳米制剂研究进展

**作者:** 张昌, 任恩, 庞鑫, 李蕾, 刘刚

**收稿日期:** 2019-09-18

**录用日期:** 2019-11-11

**DOI:** 10.3788/cjl202047.0207008

**引用格式:**

张昌, 任恩, 庞鑫, 李蕾, 刘刚. 光动力抗菌纳米制剂研究进展[J]. 中国激光, 2020, 47(02): 0207008.

网络首发文章内容与正式出版的有细微差别, 请以正式出版文件为准!

---

**您感兴趣的其他相关论文:**

**面向精准化生物医学的多功能纳米光子学技术**

陈越 王璐玮 宋军

深圳大学光电子器件与系统教育部/广东省重点实验室, 广东 深圳 518060

中国激光, 2018, 45(3): 0307003

**基于稀土上转换发光纳米平台的光动力抗菌疗法的研究进展**

赵一铭 刘成程 王晶 胡敏

西安交通大学理学院化学系, 陕西 西安 710049

中国激光, 2018, 45(2): 0207013

**表面等离子体受激辐射放大领结型纳米天线的SERS单分子探测**

张昊鹏 姜涛 高永峰 周骏

宁波大学理学院微电子科学与工程系, 浙江 宁波 315211

中国激光, 2014, 41(9): 0908002

**PsD007诱导光动力疗法对人喉癌细胞的杀伤作用**

陈洪丽 阴慧娟 徐增瑞 王明辉 郑立卿 李迎新

天津医科大学生物医学工程学院, 天津 300070

中国激光, 2013, 40(5): 0504003

**青蒿琥酯诱导活性氧依赖性的细胞凋亡**

周陈娟 潘文良 陈同生

华南师范大学激光生命科学研究所以激光生命科学研究教育部重点实验室, 广东 广州 510631

中国激光, 2011, 38(2): 0204003